

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局



(43)国際公開日
2003年8月28日 (28.08.2003)

PCT

(10)国際公開番号
WO 03/070684 A1

(51)国際特許分類:

C07C 67/08, 69/68

(74)代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & CO); T 104-0031 東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日施ビル8階 Tokyo (JP).

(21)国際出願番号:

PCT/JP03/01697

(22)国際出願日:

2003年2月18日 (18.02.2003)

(25)国際出願の言語:

日本語

(26)国際公開の言語:

日本語

(30)優先権データ:

特願2002-42009 2002年2月19日 (19.02.2002) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 天藤製薬株式会社 (AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.) [JP/JP]; T 620-0932 京都府福知山市 笹尾町995 Kyoto (JP).

(72)発明者: および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 渡邊 幹夫 (WATANABE,Mikio) [JP/JP]; T 257-0002 神奈川県秦野市 鶴巻南5-8-2-208 Kanagawa (JP). 村上 正裕 (MURAKAMI,Masahiro) [JP/JP]; T 547-0026 大阪府大阪市平野区喜連西3丁目17番6号 Osaka (JP).

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

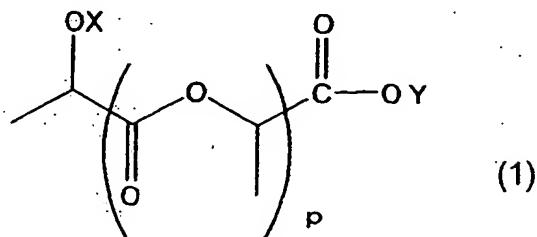
(84)指定国(広域): ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドブック」を参照。

(54)Title: PROCESS FOR PRODUCING CHAIN OLIGOLACTIC ACID ESTER

(54)発明の名称: 鎮状オリゴ乳酸エステルの製造方法



(57)Abstract: A method of directly synthesizing an oligolactic acid ester having a specific chain length as a single compound. The process, which is for producing a compound represented by the formula (1), (1) comprises reacting a compound represented by the formula (2) as defined in the description with a compound represented by the formula (3). (In the formula (1), X represents hydrogen or a hydroxy-protecting group; Y represents hydrogen or lower alkyl; and p is an integer of 2 to 19, provided that m+n+1=p.)

(続葉有)

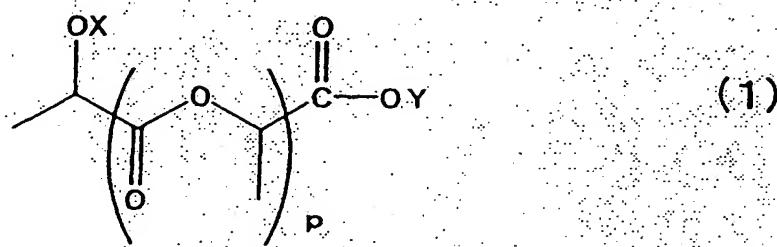
WO 03/070684 A1

BEST AVAILABLE COPY



(57) 要約:

本発明の目的は、特定鎖長を有するオリゴ乳酸エステルを単一の化合物として直接合成する方法を確立することである。本発明によれば、本明細書に定義の式(2)で表される化合物と式(3)で表される化合物とを反応させることを含む式(1)で表される化合物の製造方法が提供される。



(式(1)において、Xは水素原子または水酸基の保護基を示し、Yは水素原子または低級アルキル基を示し、pは2から19の整数を示し、但し、 $m+n+1=p$ を満たす。)

明細書

鎖状オリゴ乳酸エステルの製造方法

技術分野

本発明は、鎖状オリゴ乳酸エステルの製造方法に関する。より詳細には、本発明は単一の化合物から成る精製された鎖状オリゴ乳酸エステルの製造方法に関する。

背景技術

縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリL-乳酸混合物は、抗悪性腫瘍剤として(特開平9-227388号公報および特開平10-130153号公報)、また癌患者のQOL改善剤として(特願平11-39894号明細書；日本癌治療学会誌第33巻第3号第493頁)有用であることが報告されている。また、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、血糖低下作用を有し、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬として有用であることも判明しており(特願平11-224883号)、さらに過剰な食欲の抑制、基礎代謝増進並びに肥満の改善及び／又は予防のために有用であることも判明している。

上記したように縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のオリゴ乳酸混合物は、多種多様な薬効を示すことが実証されつつあり、今後も医薬品として開発されることが期待されている。オリゴ乳酸を医薬品として開発していくためには、異なる鎖長のポリ乳酸から成る混合物ではなく、特定の鎖長を有するポリ乳酸を单一の化合物として単離することが望ましい。これまでに、特定の鎖長を有するポリ乳酸を单一の化合物として単離することを目的として、末端のカルボキシル基をエステル化した縮合度3～20の鎖状のオリゴ乳酸エステルを合成する試みがなされてきた(特願2001-69766)。しかしながら、特願2001-69766に記載の製造方法は、縮合度3～20の鎖状のオリゴ乳酸エステルの混合物

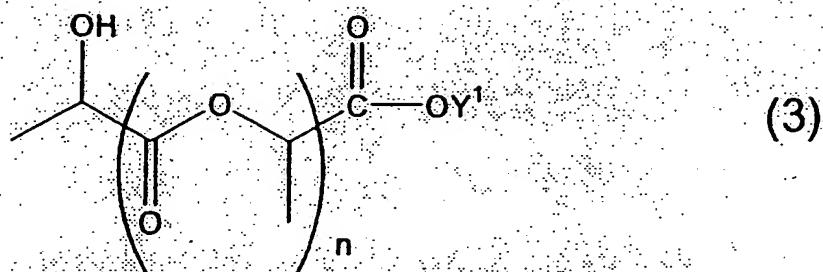
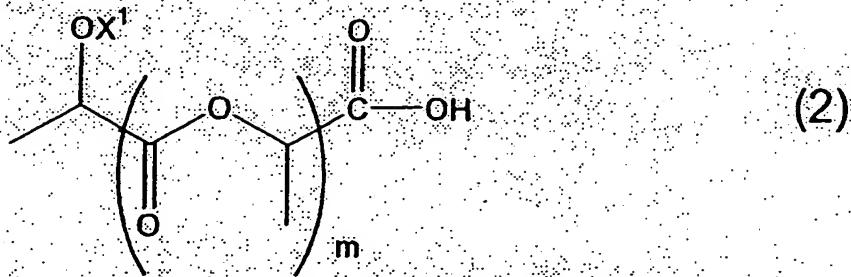
を生成し、その生成物の中から特定の鎖長を有するオリゴ乳酸エステルを精製する方法である。従って、特定の鎖長を有するポリ乳酸を单一の化合物として直接的に合成するという報告は未だなされていない。

発明の開示

本発明は、特定鎖長を有するオリゴ乳酸エステルを单一の化合物として直接的に合成する方法を確立することを解決すべき課題とした。

本発明者らは上記課題を解決するために銳意検討した結果、水酸基を保護した乳酸オリゴマーと、カルボキシル基を保護した乳酸又は乳酸オリゴマーとを反応させることにより、一定鎖長の乳酸オリゴマーを合成できることを見出した。さらに、本発明者らは、得られた一定鎖長の乳酸オリゴマーにおける水酸基並びにカルボキシル基の保護基をそれぞれ選択的に脱保護できることを見出した。本発明はこれらの知見に基づいて完成したものである。

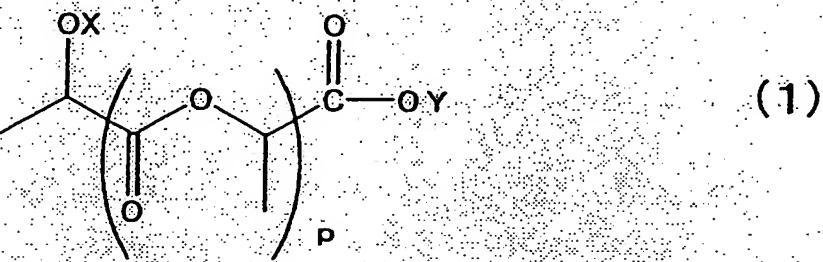
即ち、本発明によれば、式(2)で表される化合物と式(3)で表される化合物とを反応させることを含む、



(式 (2)において、 X' は水酸基の保護基を示し、 m は0～18の整数を示す；

式 (3)において、 Y' は低級アルキル基を示し、 n は0～18の整数を示す)

式 (1) で表される化合物の製造方法が提供される。

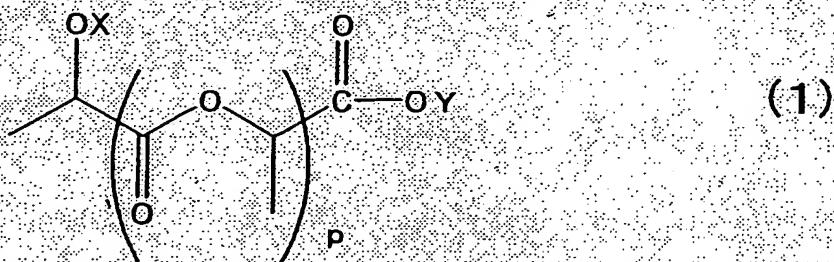


(式 (1)において、 X は水素原子または水酸基の保護基を示し、 Y は水素原子

または低級アルキル基を示し、 p は2から19の整数を示し、但し、 $m+n+1$

= p を満たす。)

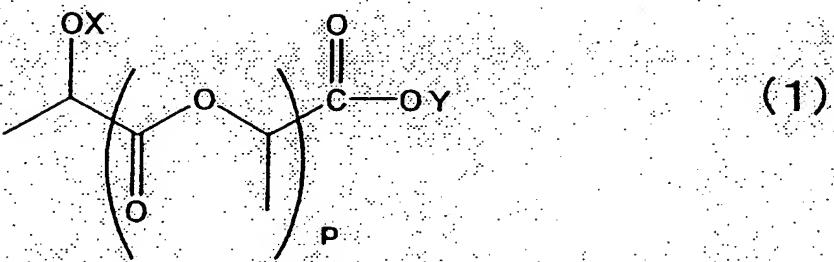
本発明の別の側面によれば、式（1）で表される化合物；



(式中、Xは水酸基の保護基を示し、Yは低級アルキル基を示し、mは1から19の整数を示す)

をフッ化水素酸で処理することを特徴とする。式（1）における水酸基の保護基を選択的に脱保護する方法が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、式（1）で表される化合物；



(式中、Xは水酸基の保護基を示し、Yは低級アルキル基を示し、mは1から19の整数を示す)

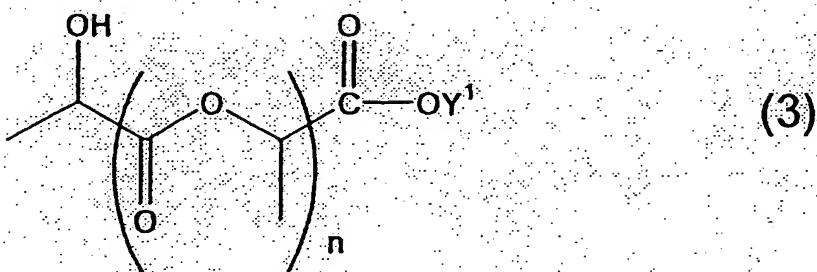
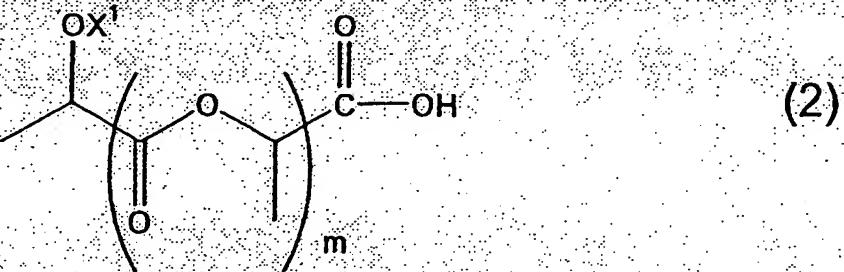
をトリフルオロ酢酸／塩化メチレンで処理することを特徴とする、式（1）におけるカルボキシル基の保護基を選択的に脱保護する方法が提供される。

本発明において好ましくは、Xはトリアルキルシリル基であり、Yはtert-ブチル基である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施態様及び実施方法について詳細に説明する。

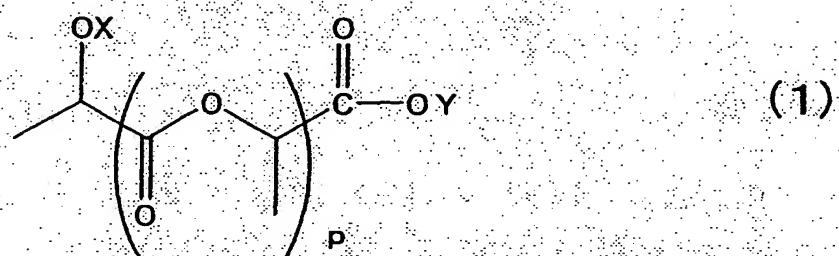
本発明は、式（2）で表される化合物と式（3）で表される化合物とを反応させることを含む。



(式（2）において、 X^1 は水酸基の保護基を示し、 m は0～18の整数を示す；

式（3）において、 Y^1 は低級アルキル基を示し、 n は0～18の整数を示す)

式（1）で表される化合物の製造方法に関する。



(式（1）において、 X は水素原子又は水酸基の保護基を示し、 Y は水素原子ま

たは低級アルキル基を示し、 p は2から19の整数を示し、但し、 $m+n+1=$

pを満たす。)

本発明において、XまたはX'で表される水酸基の保護基の種類は特に限定されず、当業者であれば適宜選択することができる。水酸基の保護基の具体例としては、以下のものが挙げられる。

(エーテル型)

メチル基、メトキシメチル基、メチルチオメチル基、ベンジルオキシメチル基、t-ブトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基、ビス(2-クロロエトキシ)メチル基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、3-プロモテトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、4-メトキシテトラヒドロピラニル基、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル基、4-メトキシテトラヒドロチオピラニルS, S-ジオキシド基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチオフラニル基；

1-エトキシエチル基、1-メチル-1-メトキシエチル基、1-(イソプロポキシ)エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、2-(フェニルセレンイル)エチル基、t-ブチル基、アリル基、シンナミル基、p-クロロフェニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、p-ヘロベンジル基、p-シアノベンジル基、3-メチル-2-ピコリルN-オキシド基、ジフェニルメチル基、5-ジベンゾスペリル基、トリフェニルメチル基、 α -ナフチルジフェニルメチル基、p-メトキシフェニルジフェニルメチル基、p-(p'-ブロモフェナシルオキシ)フェニルレジフェニルメチル基、9-アントリル基、9-(9-フェニル)キサンテニル基、9-(9-フェニル-1,0-オキソ)アントリル基、ベンズインチアゾリルS, S-ジオキシド基、；トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基(TBDMS基)、(トリフェニルメチル)ジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基、メチルジイソプロピルシリル基、メチルジーt-ブチルシリル基、トリベンジルシリル基、トリ-p-キシリルシリ

ル基、トリイソプロピルシリル基、トリフェニルシリル基；

(エステル型)

ホルムート、ベンゾイルホルムート、アセテート、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシアセテート、p-クロロフェノキシアセテート、2, 6-ジクロロ-4-メチルフェノキシアセテート、2, 6-ジクロロ-4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェノキシアセテート、2, 4-ビス(1, 1-ジメチルプロピル)フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、p-P-フェニルアセテート、3-フェニルプロピオネート、3-ベンゾイルプロピオネート、イソブチレート、モノスクシノエート、4-オキソベンタノエート、ピバロエート、アダマントエート、クロトネート、4-メトキシクロトネート、(E)-2-メチル-2-ブテノエート、ベンゾエート、o-(ジブロモメチル)ベンゾエート、o-(メトキシカルボニル)ベンゾエート、p-フェニルベンゾエート、2, 4, 6-トリメチルベンゾエート、p-P-ベンゾエート、 α -ナフトエート。

(カーボネート型)

メチルカーボネート、エチルカーボネート、2, 2, 2-トリクロロエチルカーボネート、イソブチルカーボネート、ビニルカーボネート、アリルカーボネート、シンナミルカーボネート、p-ニトロフェニルカーボネート、ベンジルカーボネート、p-メトキシベンジルカーボネート、3, 4-ジメトキシベンジルカーボネート、o-ニトロベンジルカーボネート、p-ニトロベンジルカーボネート、S-ベンジルチオカーボネート；

(その他)

N-フェニルカルバメート、N-イミダゾリルカルバメート、ボレート、ニトレート、N, N, N', N'-テトラメチルホスホロジアミダート、2, 4-ジニトロフェニルスルフェネート；

なお、上記したような保護基の導入法及び脱保護法は当業者に公知であり、例

えば、Teodora, W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John & Wiley & Sons Inc. (1981) などに記載されている。

水酸基の保護基としては、水酸基に対して選択的に保護基を導入することができるような保護基、及び水酸基に導入された当該保護基を選択的に脱保護することができるような保護基を使用することが好ましい。このような水酸基の保護基としては、上記の中でもエーテル型の保護基が挙げられ、特に、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基（TBDMS基）、(トリフェニルメチル)ジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基、メチルジイソプロピルシリル基、メチルジ-*t*-ブチルシリル基、トリベンジルシリル基、トリ-*p*-キシリルシリル基、トリイソプロピルシリル基、トリフェニルシリル基などのシリルエーテル型の保護基が挙げられ、最も好ましい具体例としては、*t*-ブチルジメチルシリル基（TBDMS基）が挙げられる。

本発明において、YまたはY¹で表される低級アルキル基はカルボキシル基の保護基として使用されるものである。YまたはY¹で表される低級アルキル基の炭素数は特に限定されないが、一般的には1～10であり、好ましくは1から6であり、より好ましくは1から4である。また低級アルキル基の鎖型も特に限定されず、直鎖、分岐鎖、環状鎖又はこれらの組み合わせの何れでもよい。低級アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などを挙げることができる。YまたはY¹で表される低級アルキル基の特に好ましい具体例は、tert-ブチル基である。

本発明において、mは0～18の整数を示し、nは0～18の整数を示す。また、合成目的化合物である式(1)の化合物におけるpは2から19の整数を示す。また、m及びnの値は、m+n+1=pを満たすように選択される。

なお、m、n及びpの値は乳酸単位の数に対応し、例えば、この値が0の場合

は乳酸の単量体になり、1の場合は乳酸の2量体になり、2の場合には乳酸の3量体になり、以下同様に、19の場合には乳酸の20量体になる。

本発明の製造方法では、異なる鎖長のオリゴ乳酸エステルを含む混合物が得られるのではなく、特定の鎖長を有するオリゴ乳酸エステル（即ち、式（1）において p が一定の値を示す化合物）が单一の化学構造を有する化合物として得られる。

また、式（1）においてXが水素原子である場合、当該化合物は金属塩としても存在することができ、このような金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、又は亜鉛塩等が挙げられる。さらに、式（1）の化合物の各種の水和物、溶媒和物や結晶多形の物質などが得られる。これらも全て本発明の範囲内のものである。

本発明の方法で製造される式（1）の化合物には不斉炭素が含まれるため立体異性体が存在するが、全ての可能な異性体、並びに2種類以上の該異性体を任意の比率で含む混合物であってもよい。即ち、本発明で製造される化合物は、光学活性体、ラセミ体、ジアステレオマー等の各種光学異性体の混合物及びそれらの単離されたものが含まれる。

本発明の方法で製造される化合物の立体配置は、原料として使用する化合物における乳酸単位の立体配置に依存する。即ち、原料として使用する化合物における乳酸単位としてL体、D体またはその混合物を使用するかにより、本発明の化合物の立体配置も多様なものとなる。本発明においては、乳酸単位の立体配置としてはL体を使用することが好ましい。

本発明で用いる式（2）で表される化合物は、乳酸または乳酸オリゴマーにおいて水酸基を保護した化合物である。例えば、式（2）で表される化合物のうち $m=1$ である化合物については、ラクトイル乳酸の水酸基を保護基で保護することにより製造することができる。具体的には、ラクトイル乳酸（ラクチドを開環したもの）のDMF溶液に、t-ブチルジメチルクロルシラン（TBDMSCl）とイミダゾ

ールのDMF浴液を加え、攪拌することにより反応させる。反応終了後、常法により精製、単離することにより t -ブチルジメチルシロキシラクトイル乳酸 t -ブチルジメチルシロキシエステルが得られる。さらに、この t -ブチルジメチルシリキシラクトイル乳酸 t -ブチルジメチルシリキシエステルをメタノールを含む溶媒に溶解し、炭酸カリウム水溶液を滴下し、攪拌した反応させる。反応後、常法により精製、単離することにより、水酸基が保護されたラクトイル乳酸である t -ブチルジメチルシリキシラクトイル乳酸が得られる。

本発明で用いる式(3)で表される化合物は、乳酸または乳酸オリゴマーにおいてカルボキシル基を保護した化合物である。

例えば、式(3)で表される化合物のうち $n=0$ である化合物については、乳酸のカルボキシル基を保護基で保護することにより製造することができる。具体的には、2-アセトキシプロピオン酸の塩化メチレン浴液に、酢酸 t -ブチルの塩化メチレン浴液を加え、さらに過塩素酸を加え、攪拌する。反応後、常法により精製、単離することにより2-ヒドロキシプロピオン酸 t -ブチルを得ることができる。

また、式(3)で表される化合物のうち $n=1$ である化合物については、ラクトイル乳酸のカルボキシル基を保護基で保護することにより製造することができる。具体的には、過塩素酸浴液に、ラクトイル乳酸の酢酸 t -ブチル浴液を加え攪拌を開始し、さらに必要に応じ酢酸 t -ブチルを添加する。反応終了後、常法により精製、単離することにより、ラクトイル乳酸 t -ブチルを得ることができる。また同時に、 t -ブトキシラクトイル乳酸 t -ブチルも得られる。

この t -ブトキシラクトイル乳酸 t -ブチルのアセトニトリル浴液にフッ化水素酸を加え室温で攪拌する。反応終了後、常法により単離、精製することにより、ラクトイル乳酸 t -ブチルを得ることができる。

上記のようにしてそれぞれ得られる、水酸基を保護した式(2)で表される化合物と、カルボキシル基を保護した式(3)で表される化合物とを反応させることにより、より鎖長が長い式(1)で表される化合物を製造することができる。

以下、このエステル化反応について説明する。

先ず、水酸基を保護した式（2）で表される化合物（例えば、*t*-ブチルジメチルシロキシラクトイル乳酸）の塩化メチレン溶液に、カルボキシル基を保護した式（3）で表される化合物（例えば、乳酸 *tert*-ブチル）の塩化メチレン溶液を加え、さらに4-ジメチルアミノピリジン塩化メチレン溶液を加える。アイスバスで0°Cにして攪拌を開始し、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドの塩化メチレン溶液を加える。攪拌後、室温に戻し、さらに3時間攪拌する。反応後、常法により精製、単離することにより式（1）で表される化合物（*t*-ブチルジメチルシロキシラクトイル乳酸と乳酸 *tert*-ブチルとを反応させた場合には、*t*-ブチルジメチルシロキシ乳酸3量体 *tert*-ブチルエステル）を得ることができる。

上記で得られる式（1）で表される乳酸オリゴマーは水酸基及びカルボキシル基が保護されている。

本発明においては、水酸基及びカルボキシル基が保護されている式（1）で表される化合物をフッ化水素酸で処理することにより、水酸基を選択的に脱保護することができる。

具体的には、水酸基及びカルボキシル基が保護されている式（1）で表される化合物（例えば、*t*-ブチルジメチルシロキシ乳酸3量体 *tert*-ブチルエステル、または*t*-ブチルジメチルシロキシ乳酸4量体 *tert*-ブチルエステルなど）の溶液にフッ化水素酸を加えて攪拌する。反応後、常法により精製、単離することにより水酸基を選択的に脱保護した化合物を得ることができる。

また、本発明においては、水酸基及びカルボキシル基が保護されている式（1）で表される化合物をトリフルオロ酢酸／塩化メチレンで処理することによりカルボキシル基を選択的に脱保護することができる。

具体的には、水酸基及びカルボキシル基が保護されている式（1）で表される化合物（例えば、*t*-ブチルジメチルシロキシ乳酸4量体 *tert*-ブチルエステル）の塩化メチレン溶液に、トリフルオロ酢酸と塩化メチレンの混合溶液を添加し、室温で攪拌した。反応終了後、常法により精製、単離することによりカルボキシ

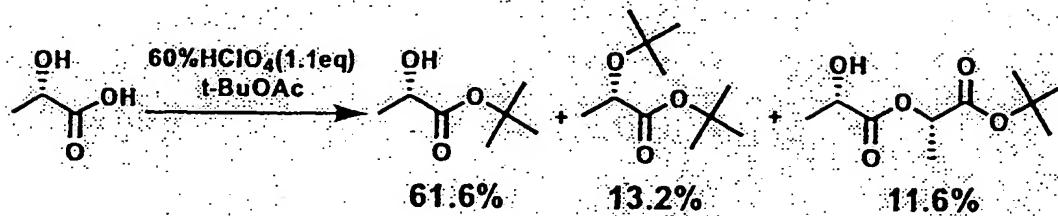
ル基を選択的に脱保護した化合物を得ることができる。

本発明の方法では、上記した方法により得た3量体から20量体の乳酸オリゴマーの水酸基又はカルボキシル基を選択的に保護又は脱保護することにより、式(2)又は式(3)で表される所望の化合物を得ることができる。そして、これらの化合物を出発化合物として次の反応に使用することにより、より長い鎖を有する乳酸オリゴマーを製造することができる。

以下の実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明は実施例によつて限定されることはない。

実施例

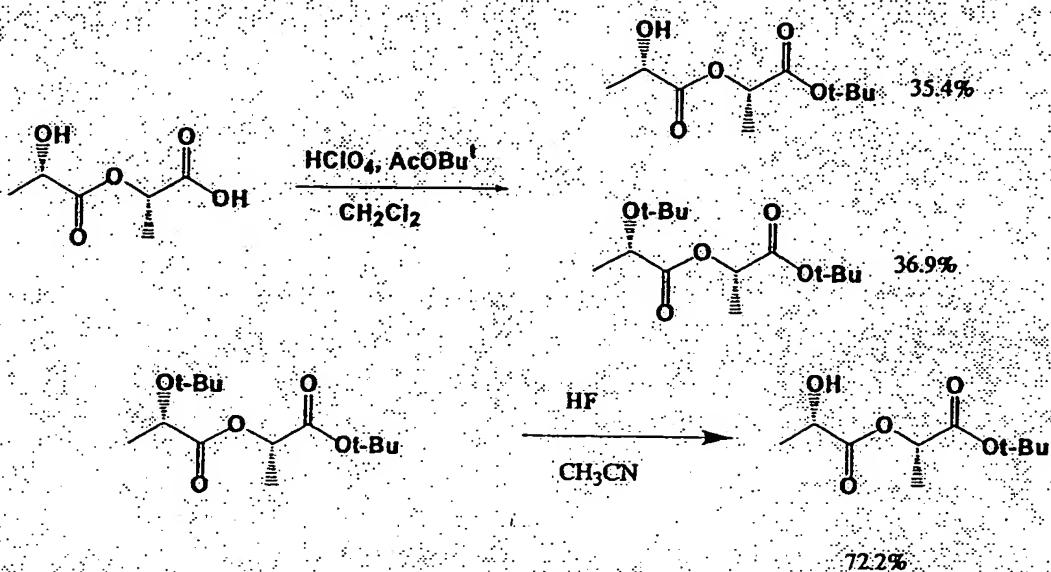
実施例1：2-ヒドロキシプロピオン酸tert-ブチルの製造



アルゴン置換した50ml二口ナスフラスコに0.4505g (5mmol) の2-アセトキシプロピオン酸の塩化メチレン溶液を20ml 溶液を加え、酢酸tert-ブチル0.81ml (6mmol) の塩化メチレン溶液を10ml 加え、60%過塩素酸0.6ml 加え、35°Cで4時間攪拌した。さらに、酢酸tert-ブチルの塩化メチレン溶液(濃度2.7mol/l)を1時間以上かけて滴下し、未反応の2-アセトキシプロピオン酸を反応させた。ジエチルエーテルを30ml 加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液65ml を加え反応を停止させ、ジエチルエーテル100ml で3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで一昼夜乾燥し、ロータリーエバポレーターで8°Cに冷却しながら濃縮し、カラムクロマトグラフィー(展開溶媒 ヘキサン:ジエチルエーテル=3:1)により単離し、白色針状固体の2-ヒドロキシプロピオニ酸tert-ブチルを収率61.6%で得

た。

実施例2：ラクトイル乳酸*tert*-ブチルの製造



アルゴン置換した 100ml ニロナスフラスコに 3.24ml (27.8mmol) の過塩素酸の 60% 溶液を加え、ラクトイル乳酸 4.10g (25.3mmol) の酢酸 *tert*-ブチル溶液を 5ml 加え搅拌を開始し、酢酸 *tert*-ブチル 25ml を 30 分以上かけて滴下した。滴下終了から 40 分後搅拌を停止し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 200ml を加え中和した。ジエチルエーテル 250ml で 3 回抽出した後、体積が 4 分の 1 になるまで濃縮し、無水硫酸マグネシウムで一夜乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー（展開溶媒 ヘキサン・ジエチルエーテル = 2 : 1）により単離し、白色油状のラクトイル乳酸 *tert*-ブチルを 1.9552g (收率 35.4%) 得た。同時に、*tert*-ブキシラクトイル乳酸 *tert*-ブチルが 2.5596g (收率 36.9%) 得た。

tert-ブキシラクトイル乳酸 *tert*-ブチル 0.0766g (0.2792mmol) のアセトニトリル 5ml 溶液にフッ化水素酸 2 滴を加え室温で 2 時間搅拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 5ml を加え中和し飽和食塩水を 20ml 加え、ジエチルエーテル 25ml

で3回抽出した後、無水硫酸マグネシウムで一昼夜乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー（展開溶媒 ヘキサン：ジエチルエーテル=2:1）により単離し、無色油状のラクトイル乳酸 *tert*-ブチルを 0.0440g(収率 72.2%) 得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃)

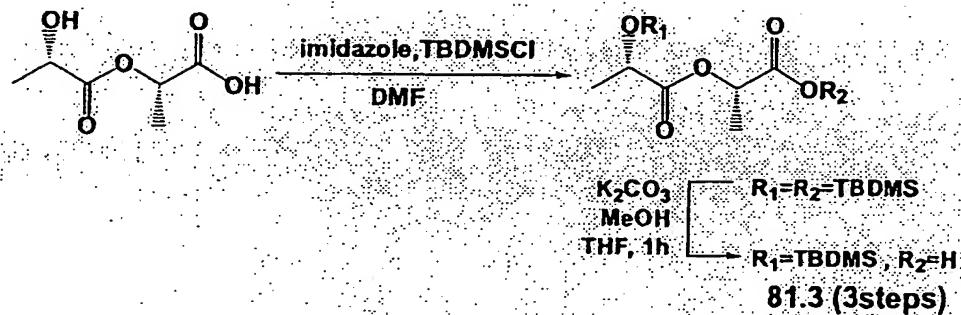
δ (ppm) = 1.44-1.49 (m, 1H)

2.96 (d, 1H, J=6.7Hz)

4.33 (dq, 1H, J=6.7Hz)

5.00 (q, 1H, J=7.2Hz)

実施例3 : *t*-ブチルジメチルシロキシラクトイル乳酸の製造



アルゴン置換した 100ml 二口ナスフラスコにラクトイル乳酸 10mmol (ラクチドを 10mmol 開環したもの) の DMF 溶液を 27ml 加え、*t*-ブチルジメチルクロルシリラン (TBDMSCl、50mmol) とイミダゾール (100mmol) の DMF 溶液を 23ml 加え攪拌を開始し、滴下終了から 3 時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化ナトリウム溶液を 250ml 加え、ジエチルエーテル 250ml で 3 回抽出した後 0°C に冷やした 1 規定の塩酸 150ml で洗浄し、さらに飽和塩化ナトリウム溶液 100ml で 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで一昼夜乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー（展開溶媒 ヘキサン：ジエチルエーテル=1:1）により単離し、無色油状の *t*-ブチルシロキシラクトイル乳酸 *t*-ブチルシロキシエステル 5.3881g を得た。

さらに、*t*-ブチルジメチルシロキシラクトイル乳酸*t*-ブチルジメチルシリケーステル 5.3881g をメタノール 100ml、THF 33ml に溶解し、アルゴン置換した 200ml 二口ナスフラスコに注入し、炭酸カリウム 3.333g の 33ml 水溶液を滴下し、1 時間室温で攪拌した。体積が 4 分の 1 になるまで濃縮し、100ml の飽和食塩水を加え、1 規定の炭酸水素カリウムで水層の pH を 4~5 にした。ジエチルエーテル 150ml で 3 回抽出した後、さらに飽和塩化ナトリウム溶液 50ml で 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで一夜乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー（展開溶媒 ヘキサン : ジエチルエーテル = 3 : 1）により単離し、無色油状の *t*-ブチルジメチルシロキシラクトイル乳酸が 2.2458g (収率 81.3%) 得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃)

δ (ppm) = 0.097 (t, 6H), 0.904 (s, 9H)

1.45 (d, 3H, J=7.0Hz)

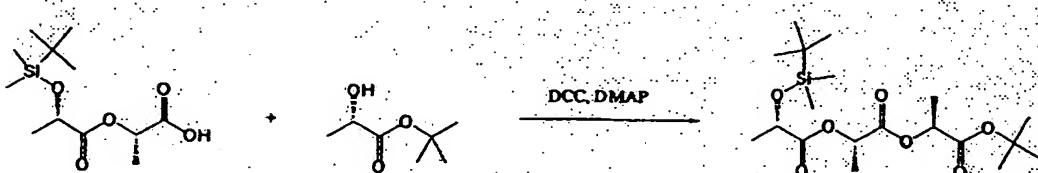
1.55 (d, 3H, J=7.0Hz)

4.39 (q, 1H, J=6.7Hz)

5.12 (q, 1H, J=7.1Hz)

8.3-8.5 (broad, 1H)

実施例 4 : *t*-ブチルジメチルシロキシ乳酸 3 量体 *tert*-ブチルエステルの製造



アルゴン置換した 30ml 二口ナスフラスコに 0.2164g (0.7829mmol) の *t*-ブチルジメチルシロキシラクトイル乳酸の塩化メチレン溶液を 1ml 加え、乳酸 *tert*-ブチル 0.2289g (1.5658mmol) の塩化メチレン溶液を 1ml 加え、0.0973g (0.7830mmol)

の4-ジメチルアミノピリジン塩化メチレン溶液を1ml加えた。アイスバスで0°Cにして攪拌を開始し、0.2112g(1.0180mmol)N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドの塩化メチレン溶液を1mlを加え、11mlの塩化メチレン溶液を使ってリンスしてそれも注入した。5分間攪拌した後、室温に戻し、さらに3時間攪拌した。アスピレーターで濾過し、飽和塩化アンモニウム溶液15mlを加え反応を停止し、飽和炭酸水素ナトリウム16mlで中和した。ジエチルエーテル50mlで3回抽出した後、無水硫酸マグネシウムで2時間乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー（展開溶媒 ヘキサン：ジエチルエーテル=3:1）により単離し、無色透明油状物質のt-ブチルジメチルシロキシ乳酸3量体 tert-ブチルエステルを収率72.8%で得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃)

δ (ppm)= 0.12 (d, 6H, J=7.5Hz)

0.91 (s, 9H)

1.44-1.49 (m, 15H)

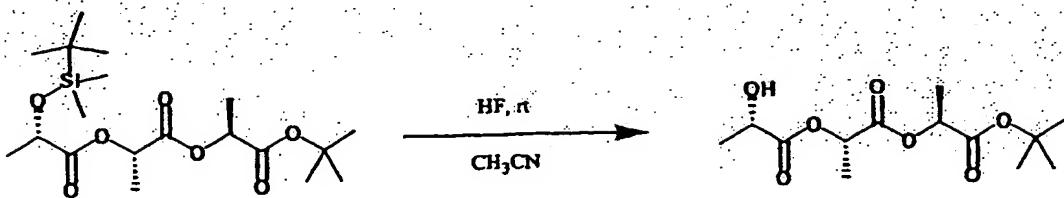
1.58 (d, 3H, J=7.2Hz)

4.40 (q, 1H, J=6.8Hz)

5.00 (q, 1H, J=7.1Hz)

5.14 (q, 1H, J=7.0Hz)

実施例5：3量体の選択的脱保護



アルゴン置換した 30ml ニロナスフラスコに t-ブチルジメチルシロキシ乳酸

3量体 *tert*-ブチルエステル 0.0969g (0.2397mmol) の THF 1ml 溶液に酢酸 3ml と水 1ml を加えた。室温で 3 時間攪拌した。何も変化が起こらないので、フッ化水素酸を 2 滴加え 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 50ml を加え、ジエチルエーテル 100ml で 3 回抽出した後、無水硫酸マグネシウムで一昼夜乾燥した。

濃縮後、カラムクロマトグラフィー(展開溶媒 ヘキサン:ジエチルエーテル = 2:1)により単離し、無色油状の乳酸 3量体 *tert*-ブチルエステルを 0.0592g (収率 85.2%) 得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃)

δ (ppm) = 1.43 (s, 9H)

1.46 (d, 3H, J=6.9Hz)

1.46 (d, 3H, J=7.2Hz)

1.47 (d, 3H, J=7.2Hz)

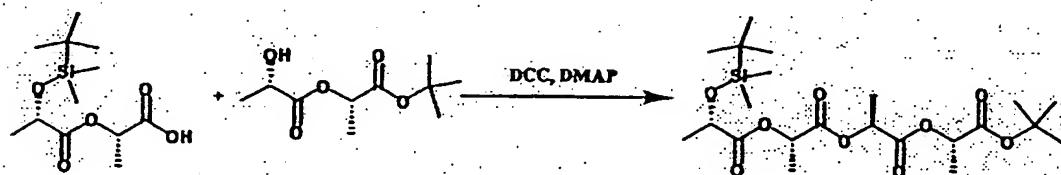
2.95-3.05 (broad, 1H)

4.34 (q, 1H, J=6.9Hz)

4.97 (q, 1H, J=6.9Hz)

5.19 (q, 1H, J=6.9Hz)

実施例 6 : t - ブチルジメチルシロキシ乳酸 4量体 *tert*-ブチルエステルの製造



アルゴン置換した 100ml 二口ナスフラスコに 2.5623g (9.2703mmol) の t - ブチルジメチルシロキシラクトイル乳酸の塩化メチレン溶液を 5ml 加え、ラクトイル乳酸 *tert*-ブチル 1.8892g (8.6561mmol) の塩化メチレン溶液を 5ml 加え、

1.0759g (8.6561mmol) 4-ジメチルアミノピリジンの塩化メチレン溶液を 10ml 加え、アイスバスで 0°Cにして攪拌を開始した。4.0975g (15.581mmol) N, N' -ジシグロヘキシルカルボジイミドの塩化メチレン溶液を 15ml を加え、5 分間攪拌した後、室温に戻し、さらに 2 時間攪拌した。アスピレーターで温過し、飽和塩化アンモニウム溶液 140ml を加え反応を停止し、飽和炭酸水素ナトリウム 150ml で中和した。ジエチルエーテル 200ml で 3 回抽出した後、体積が 100ml くらいになるまで濃縮し、無水硫酸マグネシウムで 2 時間乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : ジエチルエーテル = 3 : 1) により単離し、白色粉状固体の *t*-ブチルジメチルシロキシ乳酸 4 量体 *tert*-ブチルエステルを収率 76.8% で得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃)

δ (ppm) = 0.10 (d, 6H, J=7.2Hz)

0.90 (s, 9H)

1.44-1.48 (m, 15H)

1.58 (d, 6H, J=6.9Hz)

1.59 (d, 3H, J=6.8Hz)

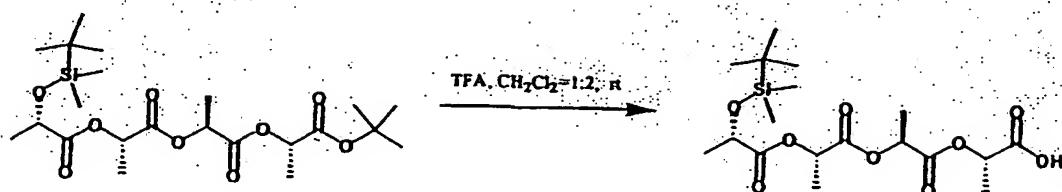
4.40 (q, 1H, J=6.8Hz)

4.98 (q, 1H, J=7.0Hz)

5.12 (q, 1H, J=7.2Hz)

5.18 (q, 1H, J=7.2Hz)

実施例 7：4 量体の選択的脱保護



t-ブチルジメチルシロキシ乳酸 4 量体 *tert*-ブチルエステル
0.2011g (0.4223mmol) の塩化メチレン 10ml 溶液に、10ml のトリフルオロ酢酸と塩
化メチレン 10ml の混合溶液を滴下し、滴下終了後から室温で 40 分間攪拌した。

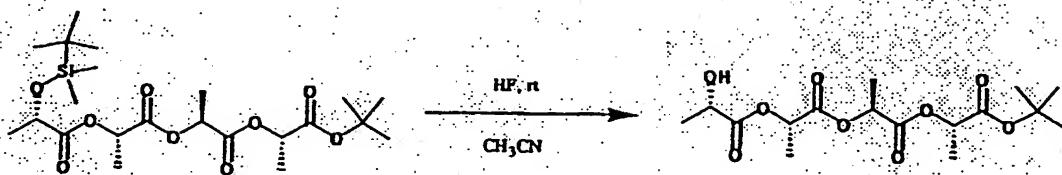
飽和炭酸水素ナトリウム溶液で水層の pH を 9 にし、0°C に冷やした 1N 塩酸を滴下
し、水層の pH を 3~4 にした。ジエチルエーテル 100ml で 3 回抽出した後、飽和
塩化ナトリウム水溶液 100ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで一昼夜乾燥した。

濃縮後、カラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : ジエチルエーテル = 1 :
1) により単離し、淡黄色油状の t-ブチルジメチルシロキシ乳酸 4 量体を
0.1038g (収率 84.1%) 得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃)

δ (ppm) = 0.10 (d, 6H, J=6.9Hz)
0.91 (s, 9H), 1.46 (d, 3H, J=6.9Hz), 1.56 (d, 3H, J=6.9Hz), 1.60 (d, 3H,
J=6.9Hz), 4.41 (q, 1H, J=6.6Hz), 5.13 (q, 1H, J=7.3Hz), 5.17 (q, 1H, J=7.1Hz)

実施例 8 : 4 量体の選択的脱保護



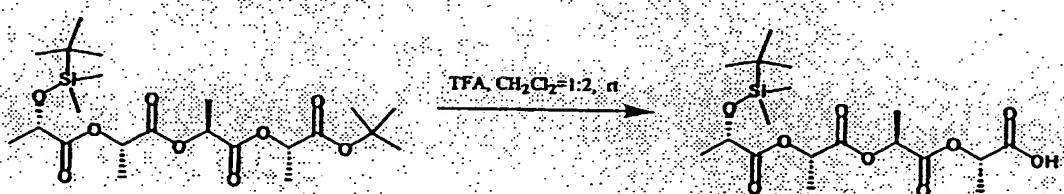
t-ブチルジメチルシロキシ乳酸 4 量体 *tert*-ブチルエステル
1.0009g (2.1000mmol) のアセトニトリル 25ml 溶液にフッ化水素酸 5 滴を加え攪拌
を開始し、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 15ml を加え中和
し飽和食塩水を 60ml 加え、ジエチルエーテル 100ml で 3 回抽出した後、無水硫
酸マグネシウムで一昼夜乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー (展開溶
媒 ヘキサン : ジエチルエーテル = 1 : 2) により単離し、無色油状の乳酸 4 量体

tert-ブチルエステルを 0.6982g(収率 91.8%) 得た。

H NMR (300MHz, CDCl₃)

δ (ppm) = 0.10 (d, 6H, J=7.2Hz), 0.90 (s, 9H)
 1.45 (s, 9H), 1.47 (d, 3H, J=6.8Hz)
 1.49 (d, 3H, J=7.2Hz), 1.61 (d, 6H, J=6.8Hz)
 4.40 (q, 1H, J=6.8Hz), 2.74 (d, 1H, J=5.7Hz)
 4.36 (dq, 1H, J=6.0Hz)
 4.99 (q, 1H, J=6.8Hz), 5.19 (q, 1H, J=7.1Hz)
 5.22 (q, 1H, d=7.2Hz)

実施例 9 : 4量体の選択的脱保護



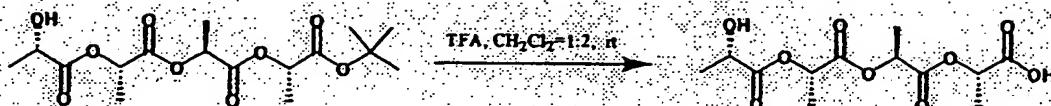
乳酸4量体のTBDMSエーテル、*tert*-ブチルエステル 0.2373g (0.4983mmol) の塩化メチレン 5ml 溶液に、2.5ml のトリフルオロ酢酸を滴下し、滴下終了後から室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 34ml を加え水層の pH を 8 にし、0°C に冷やした 1N 塩酸を 7drops 滴下し、水層の pH を 4 にした。ジエチルエーテル 75ml で 3 回抽出した後、無水硫酸マグネシウムで一昼夜乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン・ジエチルエーテル = 1 : 1) により単離し、淡黄色油状の乳酸4量体のTBDMSエーテルを 0.1720g (収率 82.1%) 得た。

H NMR (300MHz, CDCl₃)

δ (ppm) = 0.09 (d, 6H, J=7.2Hz)

0.89 (s, 9H)
 1.44 (d, 3H, J=6.9Hz)
 1.54 (d, 6H, J=7.2Hz)
 1.56-1.58 (m, 6H,
 4.39 (q, 1H, J=6.9Hz)
 5.09-5.21 (m, 3H)

実施例10：4量体の選択的脱保護

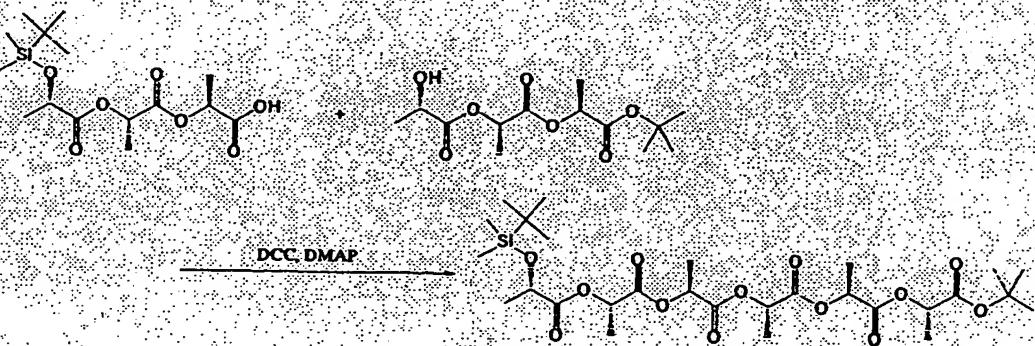


乳酸4量体のtert-ブチルエステル 0.6982g(1.9268mmol)の塩化メチレン 25ml 溶液に、2.5ml のトリフルオロ酢酸と 2.5ml の塩化メチレンの混合溶液を滴下し、滴下終了後から室温で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 30ml を加え水層のpHを8にし、飽和塩化アンモニウムを50ml 加え水層のpHを6にし、ジエチルエーテル 100ml で3回抽出した。この抽出液は、ほとんどの不純物と少量の目的物質を含んでいた。

残った水層に0℃に冷やした1N塩酸を5ml滴下し、水層のpHを2~3にした。塩化メチレン 150ml で3回抽出した。このとき、pHが変化したので0℃に冷やした1N塩酸を使って、水層のpHを2~3に保った。無水硫酸マグネシウムで一夜乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー(展開溶媒 ヘキサン:ジエチルエーテル=1:4)により単離し、無色油状の乳酸4量体を0.2047g(収率34.7%)を得た。

実施例11：t-ブチルジメチルシリコキシ乳酸6量体tert-ブチルエステルの製

造



アルゴン置換した30ml二口ナスフラスコに0.0880g(0.2500mmol)のt-ブチルジメチルシロキシラクトイル乳酸3量体の塩化メチレン溶液を2.5ml加え、乳酸3量体tert-ブチル0.0306g(0.1054mmol)の塩化メチレン溶液を2.5ml加え、アイスバスで0℃にして搅拌を開始した。0.0130g(mmol)4-ジメチルアミノピリジンの塩化メチレン溶液を2.5ml加えた。0.0282g(mmol)N,N'-ジシグロヘキシリカルボジイミドの塩化メチレン溶液を2.5mlを加え、5分間搅拌した後、室温に戻し、さらに3時間搅拌した。アスピレーターで滤過し、饱和塩化アンモニウム溶液2.5mlを加え反応を停止し、饱和炭酸水素ナトリウム3mlで中和した。ジェチルエーテル50mlで3回抽出した後、無水硫酸マグネシウムで2時間乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー(展开溶媒ヘキサン:ジェチルエーテル=3:1)により単離し、淡黄色固体のt-ブチルジメチルシロキシ乳酸6量体tert-ブチルエステルを收率72.5%で得た。

H NMR(300MHz, CDCl₃)

δ (ppm) = 0.089 (d, 6H, J=6.9Hz)

0.89 (s, 9H)

1.43-1.47 (m, 15H)

1.56-1.59 (m, 12H)

4.39 (q, 1H, J=6.9Hz)

4.97 (q, 1H, J=7.1Hz)

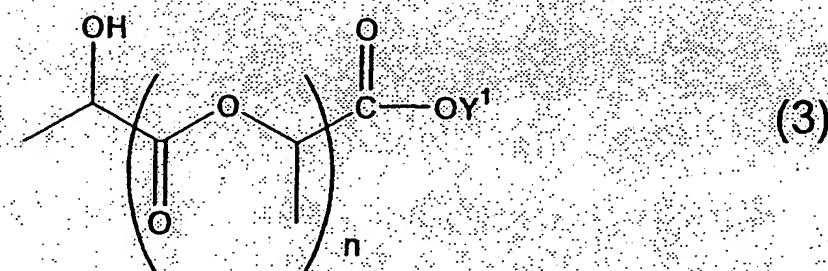
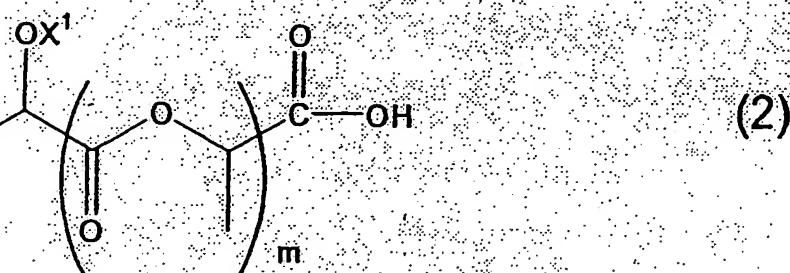
5.08-5.20 (m, 4H)

産業上の利用の可能性

本発明により、特定の鎖長を有するオリゴ乳酸エステルが単一の化合物として合成することが可能になった。本発明により提供されるオリゴ乳酸エステルの単一化合物を利用することにより該オリゴ乳酸エステルを医薬品、医薬品原料、食品添加物、香料原料、製剤原料、製剤添加物として開発していくことが可能になる。

請求の範囲

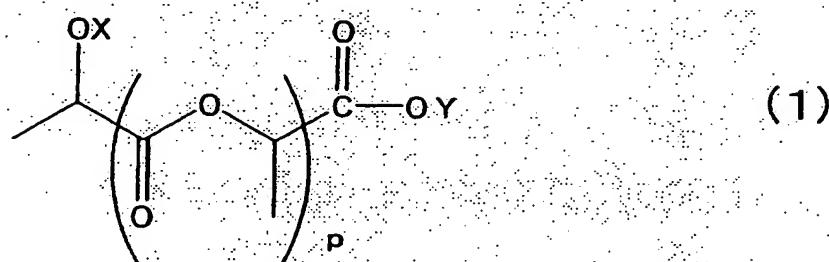
1. 式(2)で表される化合物と式(3)で表される化合物とを反応させることを含む、



(式(2)において、 X^1 は水酸基の保護基を示し、 m は0～18の整数を示す；

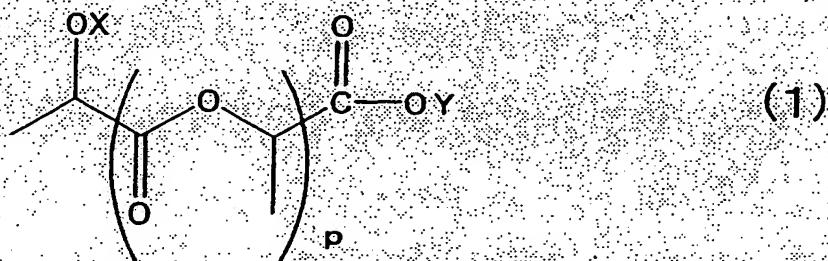
式(3)において、 Y^1 は低級アルキル基を示し、 n は0～18の整数を示す)

式(1)で表される化合物の製造方法。



(式(1)において、Xは水素原子または水酸基の保護基を示し、Yは水素原子または低級アルキル基を示し、pは2から19の整数を示し、但し、 $m+n+1 = p$ を満たす。)

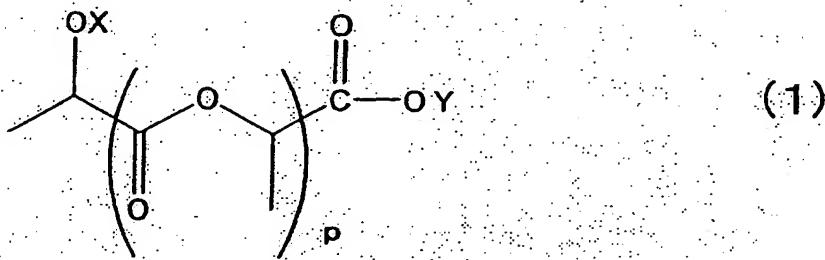
2. 式(1)で表される化合物；



(式中、Xは水酸基の保護基を示し、Yは低級アルキル基を示し、mは1から19の整数を示す)

をフッ化水素酸で処理することを特徴とする、式(1)における水酸基の保護基を選択的に脱保護する方法。

3. 式(1)で表される化合物；



(式中、Xは水酸基の保護基を示し、Yは低級アルキル基を示し、mは1から19の整数を示す)

をトリフルオロ酢酸／塩化メチレンで処理することを特徴とする、式(1)におけるカルボキシリル基の保護基を選択的に脱保護する方法。

4. Xがトリアルキルシリル基である、請求項1から3の何れかに記載の方
法。

5. Yがtert-ブチル基である、請求項1から4の何れかに記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01697

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int. Cl⁷ C07C67/08, C07C69/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int. Cl⁷ C07C67/08, C07C69/68

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched:

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
WPI (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 9-59218 A (Shimadzu Corp.), 04 March, 1997 (04.03.97), Par. Nos. [0017] to [0032] (Family: none)	1, 4 1-5
Y	GREENE, T. W. and WUTS, P. G.M. 'PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS THIRD EDITION', John Wiley & Sons, Inc., 1999, ISBN 0-471-16019-9, pages 127 to 141, 404 to 409	1-5

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
 - "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 - "E" earlier document but published on or after the international filing date
 - "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 - "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 - "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 12 May, 2003 (12.05.03)	Date of mailing of the international search report 27 May, 2003 (27.05.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Faxsimile No.	Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP03/01697

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl' C07C67/08, C07C69/68

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl' C07C67/08, C07C69/68

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
WP I. (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 9-59218 A (株式会社島津製作所) 1997.03.04, 【0017】 - 【0032】 (ファミリーなし)	1,4
Y	GREENE, T. W. and WUTS, P. G. M. 'PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS THIRD EDITION' John Wiley & Sons, Inc., 1999, ISBN 0-471-16019-9, p. 127-141, p. 404-409	1-5
Y		1-5

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 05. 03

国際調査報告の発送日

27.05.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

山田 泰之

4H 3036



電話番号 03-3581-1101 内線 3443

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.